



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2015

---

## **Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung**

Wüthrich, R P

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11560-015-0998-x>

Other titles: Autosomal dominant polycystic kidney disease

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-122758>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Wüthrich, R P (2015). Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung. *Der Nephrologe*, 10:376-378.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11560-015-0998-x>

DOI	10.1007/s11560-015-0998-x
Copyright	Springer-Verlag Berlin Heidelberg – 2015

## Leitthema

# Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung

R.P. Wüthrich

Klinik für Nephrologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

---

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. R.P. Wüthrich

Klinik für Nephrologie, Universitätsspital Zürich

Rämistr. 100

CH-8091 Zürich

Schweiz

rudolf.wuethrich@usz.ch

---

## Prof. Dr. R.P. Wüthrich




---

**Online publiziert:** Onlinedatum erscheint nach Freigabe

---

## Autosomal dominant polycystic kidney disease

---



---

Die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ist die häufigste genetische Nierenerkrankung und führt in rund 50% der Fälle zu einer terminalen

Niereninsuffizienz im Alter zwischen 40 und 60 Jahren. Die Krankheit äußert sich abgesehen von den zystisch vergrößerten Nieren auch durch arterielle Hypertonie (sehr häufig), Leberzysten, Divertikulose, Inguinalhernien, Herzklappenanomalien und zerebrale Aneurysmen (selten). Mutationen im ziliär exprimierten Protein Polyzystin-1 bedingen eine schwere Verlaufsform (85% der Fälle), Mutationen im Protein Polyzystin-2 gehen mit einem milden Verlauf einher (15% der Fälle; [1]).

## Erkenntnisse zu Pathogenese und Progression

Die Pathogenese der ADPKD war in den letzten 10 Jahren Gegenstand intensivster Grundlagenforschung [2]. Zahlreiche Studien belegen die zentrale Bedeutung der Zilien und der damit assoziierten Signalübertragung in der Pathogenese der Zystenbildung. Auf der zellulären Ebene wird vor allem ein abnormer „crosstalk“ zwischen intrazellulärem Kalzium und zyklischem AMP für die Veränderung von multiplen Signalübertragungswegen und die darauf folgende Zystenbildung verantwortlich gemacht [3].

Zum Verständnis der ADPKD haben die Analysen von klinischen Kohorten ganz wesentlich beigetragen. Durch prospektive klinische Beobachtung von hunderten von ADPKD-Patienten über mehrere Jahre wurde festgestellt, dass das Nierenvolumenwachstum das Fortschreiten der Erkrankung und den renalen Funktionsverlust voraussagt, auch wenn diese Beziehung nicht linear ist [4, 5, 6]. Aus Kohortenstudien wurden auch die wesentlichen Parameter ermittelt, die mit der Krankheitsprogression assoziiert sind. Diese beinhalten *PKDI*-Mutationen (insbesondere sog. „truncating mutations“ [7]), den frühen Beginn einer Hypertonie und/oder einer makroskopischen Hämaturie sowie Auftreten und Ausmaß einer Albuminurie [8, 9]. Die Kohorten dienten auch als Datenbasis für die Entwicklung klinischer Studienprotokolle, welche die Reduktion des Zystenwachstums zum Ziel haben [10].

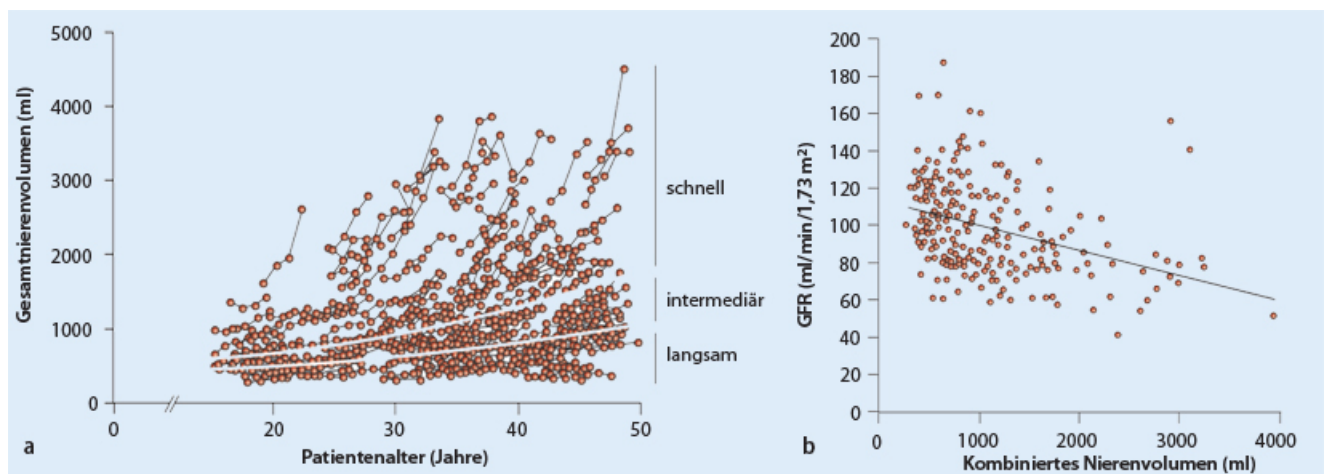
## Studien zur medikamentösen Therapie

In den letzten 10 Jahren wurde in mehreren klinischen Studien untersucht, ob die Krankheitsprogression der ADPKD mit Medikamenten gehemmt werden kann. Aufgrund der erfolgversprechenden Resultate aus zahlreichen Studien an Tiermodellen wurden insbesondere mTOR-Inhibitoren, Somatostatinanaloga und Vasopressin- $V_2$ -Rezeptor-Antagonisten in Phase-2- und Phase-3-Studien getestet.

Die Studien mit den mTOR-Inhibitoren Sirolimus [11, 12] und Everolimus [13] waren leider bezüglich klinischer Wirksamkeit ernüchternd und konnten keine signifikante Verbesserung der Krankheitsprogression dokumentieren, vermutlich weil bei enger therapeutischer Breite und mangelnder renaler Anreicherung keine ausreichenden Konzentrationen der Wirkstoffe in den Nieren erzielt werden konnten.

**> Die Ergebnisse aus Studien mit den mTOR-Inhibitoren Sirolimus und everolimus waren ernüchternd**

Die LAR („long acting release“-)Form des Somatostatinanalogs Octreotide (Sandostatin® LAR®) zeigte in kurzzeitigen kleineren [14, 15] und einer mittelgroßen 3-jährigen Studie [16] eine günstige Wirkung auf das Nierenvolumenwachstum. Der Effekt auf den Verlust der glomerulären Filtrationsrate (GFR) war jedoch nicht signifikant, vermutlich weil wegen eines akuten hämodynamischen Effekts von Octreotide ein initialer GFR-Abfall dessen positive Wirkung maskierte. Octreotide wie auch weitere Somatostatinanaloga (Lanreotide und Pasireotide) hemmen zusätzlich das Wachstum von Leberzysten. Wichtige Nebenwirkungen der Somatostatinanaloga beinhalten Diarrhö, Blähungen und abdominale Schmerzen sowie vermehrte Episoden von Cholezystolithiasis und Cholezystitis ([Abb. 1](#)).

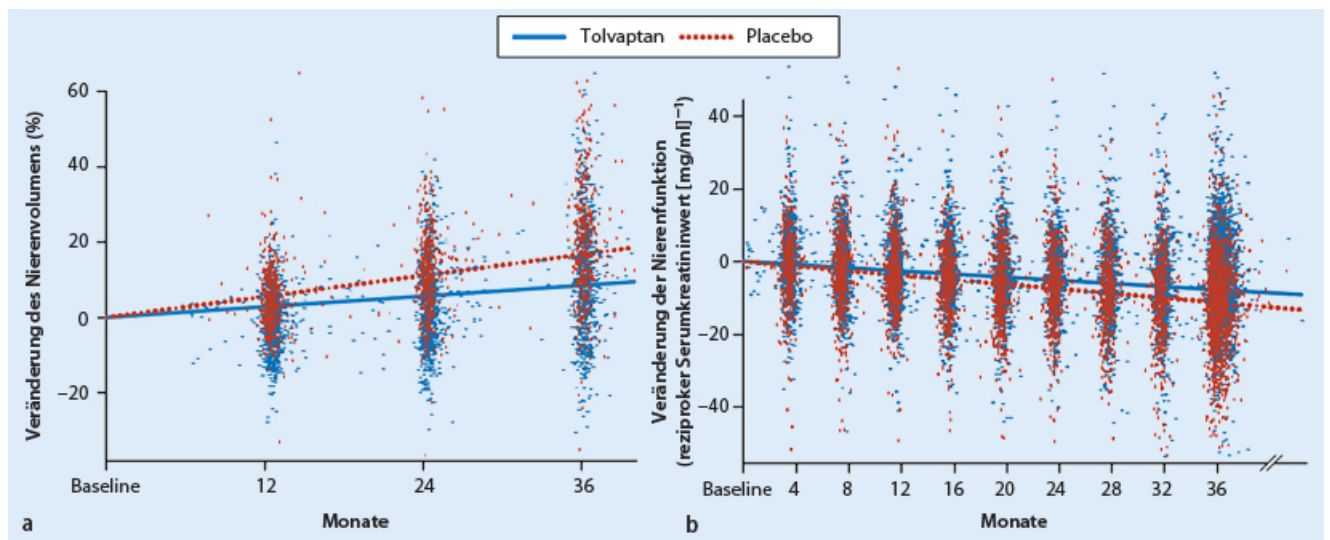


**Abb. 1** a Volumenwachstum der Nieren in Abhängigkeit vom Alter. b Korrelation zwischen Nierenvolumen und glomerulärer Filtrationsrate (GFR). (Nach [21])

Das bereits für die Behandlung von Hyponatriämie zugelassene Medikament Tolvaptan wurde in wesentlich höherer Dosis in einem gut konzipierten Phase-1- bis -3-Studien-Programm getestet. Die an 1445 Patienten durchgeführte Phase-3-Studie mit dem Namen TEMPO 3/4 zeigte, dass Tolvaptan gegenüber Placebo das durchschnittliche

jährliche Zystenwachstum von 5,5 auf 2,8% verringert und den GFR-Verlust verminderte (-2,72 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pro Jahr in der Tolvaptangruppe vs. -3,70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in der Placebogruppe; [17, 18]). Mit Tolvaptan behandelte Patienten zeigten häufiger Nebenwirkungen, welche mit der aquaretischen Wirkung des Medikaments assoziiert sind (Durst, Polydipsie, Polyurie und Nykturie), wogegen mit Placebo behandelte Patienten vermehrte Nebenwirkungen zeigten, welche mit der ADPKD vergesellschaftet sind (Nierenschmerzen, Hämaturie, Harnwegsinfekte und Rückenschmerzen). Mehrere Patienten zeigten unter Tolvaptan erhöhte Leberwerte. Zwischenzeitlich wurde Tolvaptan in Japan, Europa und Kanada zugelassen, nicht jedoch in den USA (Abb. 2).

**> In der TEMPO-3/4-Studie verringerte Tolvaptan gegenüber Placebo das durchschnittliche jährliche Zystenwachstum und den GFR-Verlust**



**Abb. 2** Effekt einer Behandlung mit Tolvaptan über 3 Jahre auf das Nierenvolumenwachstum (a) und den Abfall der glomerulären Filtrationsrate (b). (Nach [17])

Ob bei ADPKD-Patienten mit Hypertonie eine Kombinationsbehandlung mit ACE („angiotensin-converting enzyme“-)Hemmer plus Angiotensinrezeptorblocker (ARB) gegenüber einer ACE-Hemmer-Monotherapie überlegen ist und ob eine niedrige (95/60 bis 110/75 mmHg) gegenüber einer konventionellen (120/70 bis 130/80 mmHg) Blutdruckeinstellung Vorteile bringt, wurde im mehrjährigen HALT-PKD-Studienprogramm untersucht [19, 20]. ADPKD-Patienten mit niedrig eingestelltem Blutdruck zeigten ein geringeres Volumenwachstum der Nieren (5,6 vs. 6,6%, p=0,006). Die Doppelblockade zeigte jedoch gegenüber der Monotherapie mit ACE-Hemmer weder bei Patienten mit früher

noch bei solchen mit fortgeschrittener Erkrankung einen stärkeren Effekt. Es fand sich aber auch keine erhöhte Komplikationsrate unter ACE-Hemmer plus ARB, wie dies in anderen Studien zur RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System)-Doppelblockade bei Diabetikern aufgefallen war. Daraus kann gefolgert werden, dass die Zielblutdruckwerte bei ADPKD unter 130/80 mmHg liegen sollten. Eine stärkere Blutdrucksenkung kann aufgrund der neuen Daten aus den HALT-PKD-Studien empfohlen werden, sofern von den Nebenwirkungen her vertretbar.

## Fazit

- Zusammenfassend waren die Entwicklungen auf dem Gebiet der ADPKD in den letzten Jahren sehr erfolgreich und zielführend, sodass heute mit dem Einsatz von spezifischen Medikamenten wie Tolvaptan der Krankheitsverlauf günstig beeinflusst werden kann.
  - Künftige Entwicklungen werden die Prognose der Erkrankung sicher noch weiter verbessern.
- 

## Literatur

1. Torres VE, Harris PC, Pirson Y (2007) Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 369:1287–1301
2. Harris PC, Torres VE (2014) Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Clin Invest* 124:2315–2324
3. Torres VE, Harris PC (2014) Strategies targeting cAMP signaling in the treatment of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 25:18–32
4. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB et al (2006) Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 354:2122–2130
5. Kistler AD, Poster D, Krauer F et al (2009) Increases in kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease can be detected within 6 months. *Kidney Int* 75:235–241
6. Chen D, Ma Y, Wang X et al (2014) Clinical characteristics and disease predictors of a large Chinese cohort of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *PLoS One* 9:e92232

7. Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Chen JM et al (2013) Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 24:1006–1013
8. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW (1994) Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 5:1349–1354
9. Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA et al (2014) Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol* 25:2399–2418
10. Wüthrich RP, Mei C (2014) Pharmacological management of polycystic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother* 15:1085–1095
11. Serra AL, Poster D, Kistler AD et al (2010) Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 363:820–829
12. Perico N, Antiga L, Caroli A et al (2010) Sirolimus therapy to halt the progression of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 21:1031–1040
13. Walz G, Budde K, Mannaa M et al (2010) Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 363:830–840
14. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ et al (2010) Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol* 21:1052–1061
15. Ruggerenti P, Remuzzi A, Ondei P et al (2005) Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 68:206–216
16. Caroli A, Perico N, Perna A et al (2013) Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 382:1485–1495
17. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O et al (2012) Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 367:2407–2418
18. Wüthrich RP, Mei C (2012) Aquaretic treatment in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 367:2440–2442
19. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB et al (2014) Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 371:2267–2276
20. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD et al (2014) Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 371:2255–2266